



¹ ООО «ПланетаМед»

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Патогенетические подходы к коррекции иммунометаболического статуса пациентов с синдромом Дауна

Т.Е. Ободзинская¹, В.О. Генералов¹, Т.Р. Садыков, к.м.н.¹,
С.В. Приказчиков², А.Н. Александренкова¹

Адрес для переписки: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Для цитирования: Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р. и др. Патогенетические подходы к коррекции иммунометаболического статуса пациентов с синдромом Дауна. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-52-57

Пациенты с подтвержденным диагнозом генетического синдрома, определяющего клиническую картину психоневрологического расстройства, представляют собой наиболее тяжелый для врача-клинициста контингент вследствие сложности прогноза заболевания и в ряде случаев отсутствия амбиций по достижению результатов в отношении когнитивного развития. К указанной группе относятся и пациенты с синдромом Дауна (СД). Несмотря на широкий диапазон возможностей пациентов с трисомией, чаще они получают ограниченный набор реабилитационных и педагогических мер, направленных лишь на стабилизацию их психоневрологического состояния. Тем не менее задержка психомоторного развития и ряд поведенческих, близких к аутистическим, расстройств у пациентов с СД определяются не только генетическим синдромом, но и иммунометаболическими нарушениями. Терапевтическая стратегия, основанная на патогенетическом подходе, включающем коррекцию гормональных нарушений, нейровоспаления и стабилизацию митохондриального статуса, позволяет значительно улучшить состояние пациентов с СД, включая прогресс психомоторного развития и социальной адаптации. В статье рассматриваются основные иммунологические молекулярные биохимические механизмы, сопутствующие трисомии по 21-й хромосоме, во многом определяющие клиническую картину синдрома, а также перспективные пути их коррекции. Представлен клинический случай пациента, получавшего патогенетическое лечение.

Ключевые слова: синдромом Дауна, трисомия по 21-й хромосоме, задержка психомоторного развития, лечение

Общие положения

Синдром Дауна (СД) – наиболее распространенная генетическая аномалия, представленная аутосомной анеуплоидией с трисомией по 21-й хромосоме, встречающаяся у 1/700–1/800 новорожденных и одинаково часто наблюдаемая у лиц обоего пола. СД характеризуется рядом дисморфологических особенностей и задержкой психомоторного развития. Фенотипические проявления трисомии 21-й хромосомы вариабельны, но имеют характерные признаки: брахицефалия с уплощенным затылком и скошенным лбом, плоская переносица, эпикант, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, изменения со стороны костно-мышечной системы, наиболее частые из которых низкий рост, короткая шея, мышечная гипотония, килевидная

или воронкообразная деформация грудины, широкие кисти и стопы с короткими пальцами, двухфаланговый пятый палец кисти с клинодактилией, поперечная ладонная складка [1].

Наиболее распространенным (96% больных) генетическим вариантом СД считается полная трисомия 21-й хромосомы, в 85–90% случаев материнского происхождения [2]. Порядка 3–4% людей с фенотипом СД имеют транслокационную форму трисомии по типу несбалансированных робертсоновских транслокаций между акроцентрическими хромосомами, чаще транслокаций t(21q;21q) и t(14q;21q). У 1–2% детей с СД отмечаются мозаичные формы трисомии 21-й хромосомы с одновременным наличием в организме клеточных линий с трисомией и без нее.



Клинические проявления трисомной и транслокационной форм СД идентичны, а в случае мозаицизма наблюдаются широкий клинический полиморфизм, варьирующий от почти нормального фенотипа до полной клинической картины, неотличимой от трисомной формы. Трисомия 21-й хромосомы – одна из основных причин умственной отсталости и задержки развития. Дети с СД функционируют в низком диапазоне типичного развития: в отличие от здоровых сверстников позднее начинают сидеть, ходить и приобретать речевые навыки. Коэффициент интеллекта у лиц с СД снижается в первом десятилетии жизни. Большинство людей с СД имеют умственную отсталость от легкой до умеренной степени (IQ варьируется в пределах 35–70 баллов), редко достигая тяжелой степени [2]. Среди поведенческих и нейропсихических проблем чаще встречаются расстройства поведения, такие как расстройства аутистического спектра (РАС), диагностируемые у 7–19% больных, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство [2, 3]. Нередко диагностика поведенческих расстройств у таких детей затруднена вследствие задержки психоречевого развития и/или умственной отсталости, а в случае РАС – из-за сходства и дублирования поведенческих паттернов, характерных для РАС и СД [3]. Тем не менее отличия профилей поведенческих трудностей больных СД с РАС и без него не объясняются уровнем навыков адаптивного поведения. Так, при коморбидном состоянии более выражены стереотипное поведение, гиперактивность и неадекватная речь [4]. Помимо задержки психоречевого развития и снижения интеллекта у пациентов раннего подросткового вплоть до юношеского возраста встречается регрессивное расстройство с подострой потерей или ухудшением ранее приобретенных навыков развития, предположительно связанное с иммунной дисфункцией и/или стрессом [5]. Наиболее распространенными признаками являются языковая регрессия, нарушения настроения и впервые возникшая бессонница. Характерны также ухудшение исполнительных функций, поведенческих и адаптивных навыков. В ряде случаев наблюдаются психиатрические симптомы, включая кататонию, возбуждение, галлюцинации и деперсонализацию. Однако приблизительно 20% пациентов с регрессивным расстройством при СД ретроспективно устанавливается альтернативный диагноз. В большинстве случаев диагностируется РАС, характеризующийся более ранним началом и более длительной продолжительностью симптомов [6]. Эпилепсия наблюдается у 8% детей с трисомией 21-й хромосомы, причем у 40% возникает в младенчестве и часто проявляется в виде инфантильных спазмов [3]. Более чем у 25% взрослых с СД имеют место психические расстройства, чаще большое депрессивное расстройство (6,1%) или агрессивное поведение (6,1%). Кроме того, у данных пациентов повышен риск развития ранней деменции [7].

СД характеризуется множественными врожденными пороками развития. У 60–80% больных наблюдаются офтальмологические патологии, в том числе нистагм, косоглазие, катаракта, непроходимость носослезных

протоков, аномалии рефракции, в более позднем возрасте развивается кератоконус. У 75% пациентов с СД отмечаются нарушения слуха, основной причиной которых являются заболевания среднего уха, приводящие к кондуктивной тугоухости. У 50–79% больных имеет место обструктивное апноэ во сне, у 40–50% пациентов с трисомией 21-й хромосомы – пороки развития сердечно-сосудистой системы, наиболее характерны дефекты атриовентрикулярной, межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Для СД также свойственны аномалии желудочно-кишечного тракта, например атрезия и стеноз различных отделов, как правило двенадцатиперстной кишки и аноректальной зоны – 12% случаев. Среди желудочно-кишечных расстройств у пациентов с СД часто встречаются гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронический тяжелый функциональный запор. У пациентов с СД чаще, чем у других детей, наблюдаются гематологические нарушения [1, 2]. У новорожденных с СД выявляются тромбоцитопения (до 66%) и полицитемия (до 33%), почти у 10% – транзиторное миелолифолиферативное заболевание, спонтанно регрессирующее к двух-трехмесячному возрасту, значительно реже с последующим развитием миелоидного лейкоза либо миелодиспластического синдрома. Дети с СД имеют повышенный риск развития как острого миелоидного, так и лимфобластного лейкоза. Различные иммунные нарушения, связанные со снижением количества и функций Т- и В-лимфоцитов [3], делают больных с трисомией 21-й хромосомы подверженными инфекциям, особенно дыхательных путей: пневмония – частая причина смерти детей с СД на первом году жизни. В спектре иммунных патологий, характерных для СД, отдельное место занимают аутоиммунные заболевания, затрагивающие эндокринные и неэндокринные органы. У пациентов с СД часто диагностируется не одно аутоиммунное заболевание.

Целиакия – еще одно специфичное для СД заболевание, наблюдаемое у 5–7% детей. Это в десять раз выше, чем в общей популяции. Целиакия может протекать бессимптомно или проявляться неспецифическими желудочно-кишечными жалобами, а также сопровождаться мальабсорбцией, ассоциированной с низким всасыванием витамина D и кальция и дефицитом других витаминов и минералов [8].

В крупном многоцентровом исследовании у 5,5% пациентов с СД верифицирована целиакия, подтвержденная результатами биопсии. В 80% случаев заболевание сопровождалось соответствующей симптоматикой [9]. Когорта пациентов с СД и целиакией характеризовалась более высоким процентом случаев задержки роста (с относительно меньшим весом и ростом), диареи и рвоты по сравнению с пациентами с СД без целиакии, низкого уровня гемоглобина, сывороточного железа и кальция. Несмотря на преобладание клинически четко очерченных форм целиакии у пациентов с СД, время постановки диагноза отстает от момента появления симптомов



в среднем на 3,8 года. У взрослых пациентов этот показатель еще выше. Дефицит витаминов и минералов, связанный с мальабсорбцией на фоне целиакии, сопровождается увеличением риска снижения минеральной плотности костной ткани, остеопении и остеопороза.

Воспалительный артрит и артропатии также ассоциированы с СД. Часто они распознаются с задержкой. На момент постановки диагноза более чем у половины больных наблюдается полиартикулярное заболевание (более пяти суставов с активным артритом) со склонностью к поражению более мелких суставов, а у остальных – олигоартикулярное заболевание [10–12]. Для большинства пациентов характерны симптом утренней скованности, повышенная скорость оседания эритроцитов. Вместе с тем увеличенный титр антинуклеарных антител отмечается редко. Аутоиммунитет к В-клеткам поджелудочной железы также распространен среди людей с СД. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) встречается почти у 2% детей с СД. Риск развития СД1 у детей с СД в четыре раза выше, чем в общей популяции [11]. Примечательно, что средний возраст постановки диагноза СД1 у пациентов с СД ниже, чем в общей популяции, – около восьми лет [12]. СД1 при СД не связан с увеличением частоты встречаемости аллелей HLA, ассоциированных с диабетом.

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) также увеличена у лиц с трисомией 21-й хромосомы по сравнению с общей популяцией: в педиатрической популяции с СД она достигает 3,6% и увеличивается с возрастом. СД2 у пациентов с СД сопутствует другим проявлениям метаболического синдрома, включая ожирение, гиперурикемию, гиперлипидемию [13, 14]. Совокупная распространенность избыточной массы тела у лиц с СД варьируется от 23 до 70%. Ожирение само по себе выявляется примерно у 7–23% детей с трисомией [15].

Дисфункция щитовидной железы является одним из наиболее частых сопутствующих СД состояний, регистрируется у 28–40% детей с СД и с возрастом увеличивается до 54% и более. Заболевания щитовидной железы при СД встречаются чаще и возникают раньше, чем в общей популяции. Спектр дисфункции варьируется от гипотиреоидных до гипертиреоидных патологий. Распространенность врожденного гипотиреоза у пациентов с СД составляет 2–7% [2] и превышает в 25 раз общепопуляционную заболеваемость [8]. При этом врожденный гипотиреоз в ряде случаев не выявляется при скрининге новорожденных, а диагноз устанавливается в течение первых шести месяцев жизни, что приводит к более позднему началу критически важной терапии L-тироксинотерапией [16]. Наиболее частым проявлением нарушения функции щитовидной железы у больных считается субклинический гипотиреоз (СГ) с умеренно повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальной концентрацией свободного Т4 и Т3. Выявление гипотиреоидного состояния осложняется тем, что СГ протекает бессимптомно либо с минимальными или неспецифическими

симптомами, которые накладываются на симптоматику, присущую СД: снижение физической активности, трудности с кормлением, гипотония, задержка в развитии, увеличение веса, запор. Однако почти в половине случаев у пациентов с СД и СГ обнаруживаются клинические признаки гипотиреоза [17]. Тем не менее диагностика дисфункции щитовидной железы должна основываться на исследовании уровней ТТГ и свободных гормонов щитовидной железы, определение которых рекомендовано у новорожденных, детей в возрасте шести и 12 месяцев, в дальнейшем ежегодно [2]. Предполагают, что высокая частота выявления СГ после скрининга новорожденных (до шести месяцев) свидетельствует о неиммунной дисфункции щитовидной железы и является легкой формой врожденного гипотиреоза, которая у значительной части пациентов может быть преходящей, имеет самоограничивающийся естественный характер и не требует лечения [16]. Наличие анти тиреоидных антител считается вторым по распространенности нарушением функции щитовидной железы, повышающим риск последующего развития гипотиреоза [2]. При наличии анти тиреоидных антител в течение двух лет может развиться выраженный гипо- или гипертиреоз почти у 30% больных [3]. Среди пациентов с СД 50% имеют сопутствующий СГ аутоиммунной природы, а при явном гипотиреозе анти тиреоидные антитела обнаруживаются у 100% [17]. Тиреоидит Хашимото (ТХ) встречается у 13–39% пациентов с трисомией и сопровождается как скрытым, так и клиническим гипотиреозом, значительно реже – эутиреоидным состоянием [2, 8]. ТХ у пациентов с СД характеризуется препубертатным началом и частой ассоциацией с экстра тиреоидными аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, у больных СД на фоне ТХ уровень анти тиреоидных антител меньше, чем в популяции с ТХ без СД. При этом уровень антител к тиреопероксидазе выше, чем к тиреоглобулину [16, 18].

В многоцентровом исследовании [18] проспективно оценивали динамику функции щитовидной железы у пациентов с СД. Уровень распространенности СГ при ТХ оставался прежним через средний интервал оценки 5,1 года, наблюдалось дальнейшее ухудшение функции щитовидной железы. При этом более чем в 8% случаев происходила конверсия ТХ в болезнь Грейвса с появлением антител к рецептору ТТГ и выраженной симптоматикой гипертиреоза. Гипертиреоидное состояние встречается у 0,65–3% пациентов с трисомией [2] и во всех случаях носит аутоиммунный характер [16].

Эндокринологические нарушения у пациентов с СД также характеризуются нарушением обмена половых гормонов. Взрослые с СД имеют более высокие уровни фолликулостимулирующего и/или лютеотропного гормонов. Несмотря на это, содержание половых гормонов остается нормальным, что соответствует гипергонадотропному гипогонадизму [19]. Между тем в ряде исследований показано, что у пациентов с СД уровень общего тестостерона ниже, чем в общей популяции [20]. Считается,



что гипергонадотропный гипогонадизм присутствует в младенчестве, прогрессирует в период полового созревания до зрелого возраста, обычно сопровождается более поздним половым созреванием, но не характеризуется снижением сексуального поведения и бесплодием. Однако у мужчин может наблюдаться сниженная фертильность [3].

Низкорослость является характерной чертой СД, причем дефицит роста, часто выявленный еще антенатально, сохраняется вплоть до пубертатного периода и взрослого возраста. Предполагается, что низкий рост у детей с СД связан с гормональными нарушениями и дефицитом гормона роста, вторичным по отношению к дисфункции гипоталамуса или гипофиза, а также с дефицитом инсулиноподобного фактора роста [8, 15]. Наряду с этим задержку роста нередко усугубляют дисфункция щитовидной железы, а также сердечная патология и заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности целиакия. СД – клиническое состояние, которому сопутствует множество заболеваний, затрагивающих практически все системы организма. СД требует многопрофильного лечения.

Лечение

Медицинское вмешательство включает в себя хирургическую коррекцию врожденных пороков развития органов и систем. На фоне сниженной иммунной функции у пациентов с СД нередко осуществляется лечение сопутствующих инфекционных заболеваний, а также поддержка иммунной системы, включая терапию иммуноглобулинами. Терапевтические подходы к лечению сопутствующих заболеваний, в том числе гематологических, СД1, СД2, не отличаются от таковых при лечении пациентов без трисомии. Но ввиду анатомических и/или функциональных патологий желудочно-кишечного тракта и широкой коморбидности пациентам с СД может потребоваться коррекция доз препаратов [21].

Лечение гипотиреоза предполагает прием левотироксина и его титрование до нормализации функций щитовидной железы, особенно уровня ТТГ. У детей с СД рекомендуемые дозы левотироксина выше, чем у лиц с СГ без СД [8, 17]: средняя доза L-T4, назначаемая детям в возрасте до двух лет, составляет $1,51 \pm 1,03$ мкг/кг/сут, для пациентов в возрасте 2–4 лет и старше – $1,86 \pm 0,82$ и $2,34 \pm 0,82$ мкг/кг/сут соответственно [22]. Иногда для полной нормализации всех нарушений функции щитовидной железы требуется комбинированное лечение трийодтиронином и левотироксином [10]. Вопрос о необходимости заместительной терапии левотироксином у детей с СД и СГ остается нерешенным. Применение левотироксина рекомендуется при значениях ТТГ > 10 мМЕ/л, манифестном течении гипотиреоза, СГ, сопровождающемся наличием антитиреоидных антител, и СГ на фоне других хронических заболеваний [19, 23]. Так, задержка терапии L-тироксина у детей с СД с врожденным пороком сердца и СГ усугубляет дефицит роста [22].

Исследования показали, что раннее назначение левотироксина по поводу субклинического гипотиреоза у детей с трисомией ускоряет задержанный рост [17, 19, 22] и играет потенциальную защитную роль, связанную с уменьшением вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [19]. В пользу назначения левотироксина пациентам с СД и СГ свидетельствуют данные о том, что у детей с СГ, которые не принимали L-тироксин, через несколько месяцев развивался гипотиреоз со снижением уровня свободного Т4 [22]. Однако неясно, влияет ли левотироксин на интеллектуальное развитие детей с СД [17].

При гипертиреозе используется блокатор функции щитовидной железы – метимазол. Существует два подхода к дозированию [10]. Титрование дозы включает в себя коррекцию дозы антитиреоидных препаратов для достижения клинического и биохимического эутиреоза с последующим наблюдением уровней гормонов примерно каждые два-три месяца. Подход «блокирование и замена» предусматривает использование постепенно увеличивающихся доз антитиреоидного препарата с добавлением левотироксина для достижения эутиреоза и более быстрого достижения ремиссии. Почти всегда возникает гипотиреоз, требующий бессрочного лечения левотироксином. При рецидиве гипертиреоза рассматривают возможность применения радиоактивного йода для окончательного излечения и/или хирургическое вмешательство (значительно реже).

Гормон роста (ГР), также используемый у лиц с СД, положительно влияет на скорость роста и моторное развитие. Долгосрочные эффекты терапии ГР изучены недостаточно, но в немногочисленных исследованиях показано, что эффект ускоренного роста сохраняется в течение короткого периода времени [24]. Установлено, что лечение ГР одинаково эффективно как у детей с СД с диагностированным дефицитом ГР, так и у детей с СД без такого дефицита [24]. Лишь в немногочисленных исследованиях зафиксирован положительный (хотя и незначительный) эффект терапии ГР в отношении психических и когнитивных функций [24, 25].

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и стероидными гормонами применяется при сопутствующей аутоиммунной патологии. Гормональная терапия также назначается больным СД при эпилепсии. Использование андрогенов у пациентов с трисомией обсуждается в аспекте коррекции сниженной минерализации костей [8].

Для коррекции речевых и когнитивных нарушений и трудностей в обучении применяют ноотропные препараты. Поведенческие нарушения у лиц с СД корректируют антидепрессантами, антипсихотическими препаратами, а при их неэффективности – антагонистами NMDA-рецепторов, такими как мемантин [21, 26].

СД характеризуется полиморфными проявлениями. У подавляющего большинства больных наблюдается множественная сочетанная патология, часто включающая в себя целый спектр аутоиммунных и эндокринных расстройств. Скрининг гормональных нарушений



и состояния аутоиммунитета – основная составляющая ведения больных с трисомией. Гормональная терапия является одним из ключевых терапевтических инструментов, направленных как на воспалительные и/или аутоиммунные процессы, так и на заместительную функцию, и обладает огромным потенциалом в отношении улучшения качества жизни пациентов.

Клинический случай

Мальчик А., 5 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, вторых родов. Старший ребенок в семье – девочка, на год старше, психофизиологическое развитие без особенностей, нормотипичная. Обсуждаемая беременность протекала на фоне обострения герпесвирусной инфекции, гестационной анемии, обострения бактериального вагиноза, хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности. Беременная встала на учет на сроке семь недель. Скрининги проведены в установленные сроки. Родоразрешение путем плановой операции кесарева сечения на сроке 38 недель (первые роды – экстренное кесарево сечение, рубец на матке), однократное обвитие пуповиной, вес при рождении 3370 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок выписан домой на седьмые сутки с диагнозом: «Перинатальные поражения центральной нервной системы, церебральная ишемия 2-й степени, вегето-висцеральная дисфункция, СД. Малые аномалии развития сердца: аорто-легочные коллатерали. ФК1». На первом году жизни – многократные острые респираторные вирусные инфекции, привит согласно национальному календарю, на профилактические прививки гипертермическая реакция. С рождения запор с задержкой стула до 3–5 дней, грубая задержка психомоторного развития: в возрасте одного года не сидел, зрительный контакт избирателен, указательного жеста нет, на имя не откликался, интерес к игрушкам снижен. С полуторагодовалого возраста находится под наблюдением психиатра, невролога, педиатра клиники с диагнозом: «Иммунометаболический синдром. Грубая хроническая гипераммониемия. Врожденные нарушения обмена жиров, преимущественно по пути обмена длинноцепочечных жирных кислот. Метаболический ацидоз, преходящий. Нейровоспалительный процесс с преимущественным вовлечением астроглиального и синаптического звеньев. Гипотиреоз

клинический. Хроническая белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Глютенная энтеропатия атипичного течения. Пищевая аллергия на арахис. Непереносимость белков коровьего молока и сои. Хронический функциональный запор. Синдром избыточного бактериального роста. Гиперурикемия. Гиперхолестеринемия. Субклинический гипотиреоз, дебют. Персистирующее течение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Лямблиоз кишечника. Гипергомоцистеинемия. Полиморфизмы фолатного цикла: MTHFR 677-C/T, MTRR 66-A/G». На момент начала курации ведущим синдромом у пациента можно считать полигландулярную недостаточность в виде клинически значимого гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности (адренкортикотропный гормон – 95 пг/мл, ТТГ – 12,3 мЕд/л). После купирования гормональной недостаточности мальчик в скором времени набрал вес, окреп, к возрасту 2,5 года моторные навыки приблизились к норме. На фоне комплексной противовоспалительной и метаболической терапии к трем годам ребенок освоил простую фразовую речь. Дважды в год проходил курсы митохондриальной реабилитации «РЕМИТ» в виде 12-дневного курса интервальной гипокситерапии, гипербарической оксигенации и озонотерапии. Одновременно проходил поддерживающие курсы по стабилизации гормонального статуса. На момент написания статьи мальчику исполнилось пять лет, моторное развитие согласно возрасту, пользуется двухколесным велосипедом и самокатом. Общается развернутыми сложными фразами, переносный смысл понимает в полном объеме. В общении со сверстниками держится уверенно, посещает детское дошкольное учреждение общего вида.

Заключение

Генетический синдром сопровождается фенотипическими изменениями и лицевым дисморфизмом, определенной ригидностью абстрактного мышления. Тем не менее выраженность проявлений генетического заболевания на фоне патогенетического лечения значительно сглаживается. Патогенетически обоснованная терапевтическая стратегия дает возможность даже пациентам с тяжелыми генетическими синдромами, классически признаваемыми неизлечимыми и некурабельными, приобретать навыки и стабилизироваться по соматическому и психоречевому статусу. *

Литература

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 55–81.
2. Bull M.J., Trotter T., Santoro S.L., et al. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022; 149 (5): e2022057010.
3. Weijerman M.E., De Winter J.P. Clinical practice: the care of children with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr*. 2010; 169 (12): 1445–1452.
4. Moss J., Richards C., Nelson L., Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*. 2013; 17 (4): 390–404.
5. Walpert M., Zaman S., Holland A. A systematic review of unexplained early regression in adolescents and adults with Down syndrome. *Brain Sci*. 2021; 11 (9): 1197.
6. Santoro J.D., Khoshnood M.M., Nguyen L., et al. Alternative diagnoses in the work up of Down syndrome regression disorder. *J. Autism Dev. Disord*. 2023.



7. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003; 361 (9365): 1281–1289.
8. Cutler A.T., Benezra-Obeiter R., Brink S.J. Thyroid function in young children with Down syndrome. Am. J. Dis. Child. 1986; 140 (5): 479–483.
9. Bonamico M., Mariani P., Danesi H., et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 33 (2): 139–143.
10. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. Медицинский совет. 2018; 18: 76–84.
11. Jones J.T., Talib N., Lovell D., Becker M. Clinical features and treatment of Down syndrome arthropathy: experience from two US tertiary hospitals. Paediatr. Drugs. 2019; 21 (1): 33–39.
12. Juj H., Emery H. The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. J. Pediatr. 2009; 154 (2): 234–238.
13. Bergholdt R., Eising S., Nerup J., Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. Diabetologia. 2006; 49 (6): 1179–1182.
14. Metwalley K.A., Farghaly H.S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2022; 27 (1): 15–21.
15. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА. 2011.
16. Pierce M.J., LaFranchi S.H., Pinter J.D. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. Horm. Res. Paediatr. 2017; 87 (3): 170–178.
17. Szeliga K., Antosz A., Skrzynska K., et al. Subclinical hypothyroidism as the most common thyroid dysfunction status in children with Down's syndrome. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022; 12: 782865.
18. Aversa T., Salerno M., Radetti G., et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. Hormones (Athens). 2015; 14 (3): 410–416.
19. Whoooten R., Schmitt J., Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2018; 25 (1): 61–66.
20. Attia A.M., Ghanayem N., Naqeeb H. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. Menoufia Med. J. 2015; 28 (2): 471–474.
21. Hefti E., Blanco J.G. Pharmacotherapeutic considerations for individuals with Down syndrome. Pharmacotherapy. 2017; 37 (2): 214–220.
22. Kowalczyk K., Pukajko K., Malczewska A., et al. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. Adv. Clin. Exp. Med. 2013; 22 (1): 85–92.
23. Bona G., Prodam F., Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2013; 5 (Suppl 1): 23–28.
24. Shaki D., Hershkovitz E., Tamam S., et al. GH treatment in pediatric Down syndrome: a systematic review and mini meta-analysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023; 14: 1135768.
25. Myrelid Å., Bergman S., Elfvik Strömberg M., et al. Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome. Acta Paediatr. 2010; 99 (5): 763–769.
26. Palumbo M.L., McDougale C.J. Pharmacotherapy of Down syndrome. Expert Opin. Pharmacother. 2018; 19 (17): 1875–1889.

Pathogenetic Approaches to Correction of Immunometabolic Status of Patients with Down Syndrome

T.Ye. Obodzinskaya¹, V.O. Generalov¹, T.R. Sadykov, PhD¹, S.V. Prikazchikov², A.N. Alexandrenkova¹

¹ PlanetaMed LLC

² Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management

Contact person: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Patients with a confirmed diagnosis of a genetic syndrome that determines the clinical picture of a psychoneurological disorder represent the most difficult contingent for a clinician due to their complexity of disease prognosis and, in some cases, lack of ambition to achieve results in cognitive development. Patients with Down syndrome (DS) also belong to the group under consideration and, despite the wide range of capabilities of a patient with trisomy, most often such patients receive a limited set of rehabilitation and pedagogical measures, leading only to the stabilization of their psychoneurological state. However, delayed psychomotor development and a number of behavioral disorders close to autistic disorders in patients with diabetes are determined not only by the genetic syndrome, but also by immunometabolic disorders detected in such patients. A therapeutic strategy based on a pathogenetic approach, including correction of hormonal disorders, neuroinflammation and stabilization of mitochondrial status, leads to a significant improvement in the condition of patients with diabetes, including progress in psychomotor development and social adaptation. The article discusses the basic immunological molecular biochemical mechanisms accompanying trisomy 21, which largely determine the clinical picture of the syndrome, as well as promising ways to correct them. A clinical case of a patient receiving pathogenetic treatment is presented.

Keywords: Down syndrome, trisomy 21, psychomotor development delay, treatment